

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2995704号

(45) 発行日 平成11年(1999)12月27日

(24) 登録日 平成11年(1999)10月29日

| | | | |
|---------------------------|-------|----------------|-------|
| (51) Int.Cl. ⁴ | 識別記号 | F I | |
| C 0 7 D 207/14 | | C 0 7 D 207/14 | |
| C 0 7 B 57/00 | 3 6 0 | C 0 7 B 57/00 | 3 6 0 |

請求項の数 3 (全 8 頁)

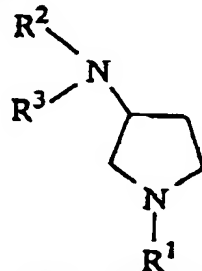
| | | | |
|-----------|-----------------|-----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平1-38060 | (73) 特許権者 | 999999999 東京化成工業株式会社 東京都北区豊島6丁目15番9号 |
| (22) 出願日 | 平成1年(1989)2月17日 | (72) 発明者 | 北條 剛 埼玉県上尾市今泉262-28 |
| (65) 公開番号 | 特開平2-218664 | (72) 発明者 | 横山 保 群馬県伊勢崎市長沼町639-8 |
| (43) 公開日 | 平成2年(1990)8月31日 | (72) 発明者 | 中国 数彦 埼玉県深谷市見晴町4-24 |
| 審査請求日 | 平成8年(1996)1月17日 | (72) 発明者 | 岡田 ます美 埼玉県深谷市上柴町西3-17-13 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 古谷 肇 |
| | | 審査官 | 中木 要希 |

最末页に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

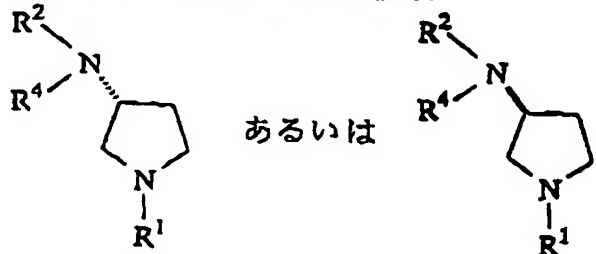
【請求項1】 一般式：



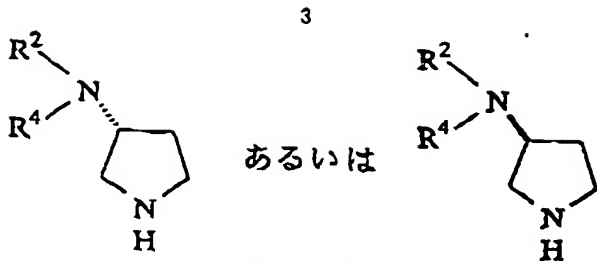
【式中、R¹はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基又はベンズヒドリル基を、R²は水素原子、低級アルキル基、又はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基を、R³は水素原子、又は低級アルキル基を表す】で表されるラセミ体 (±) -3-アミノピロリジン

2

化合物を、光学活性なカルボン酸を分割剤として用いて光学分割し、それぞれ分割された一般式：



【式中、R¹, R²は上記と同じに定義され、R⁴は水素原子、又は低級アルキル基、又はアミノ保護基を表す】で表される光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物あるいはそのプロトン酸塩を接触水素還元することを特徴とする一般式：



〔式中、 R^2, R^4 は上記と同じに定義される〕で表される3Rあるいは3Sの立体配置を有する光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物又はそのプロトン酸塩の製造法。

【請求項2】 R^1 がベンジル基、 R^2, R^3, R^4 が水素原子であり、分割剤が光学活性な酒石酸である請求項1記載の製造法。

【請求項3】プロトン酸が酸塩、臭化水素酸及び酢酸よりなる群より選ばれる請求項1又は2記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、合成原料として有用な、殊に農薬、医薬のような生理活性物質をつくる構成要素として用いられる、3Rあるいは3Sの立体配置を有する光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物の製造法に関する。

【従来の技術】

従来、光学的に不活性なラセミ体の3-アミノピロリジン化合物は、各種の方法によって合成され、例えば抗菌性を示す各種キノロンカルボン酸化合物の構成要素としてその有用性が知られている。

一方、光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物は、合成上の困難さから、これまで母核の1H-3-アミノピロリジンについても、又1-位あるいは3-位を保護した3-アミノピロリジン化合物についてもその製造方法も物性も全く知られていなかった。

僅かに(3S)-3-アセトアミドピロリジンが複雑な合成ルートによって合成されたのみである。この光学活性な(3S)-3-アセトアミドピロリジンを用いて合成されたキノロン化合物は、ラセミ体のものに比べ抗菌性

において更に優れた性質を示したことが報告されており、光学活性な3-アミノピロリジン化合物の有用性が示唆されている〔J. Med. Chem., 31, 1586 (1988)〕。

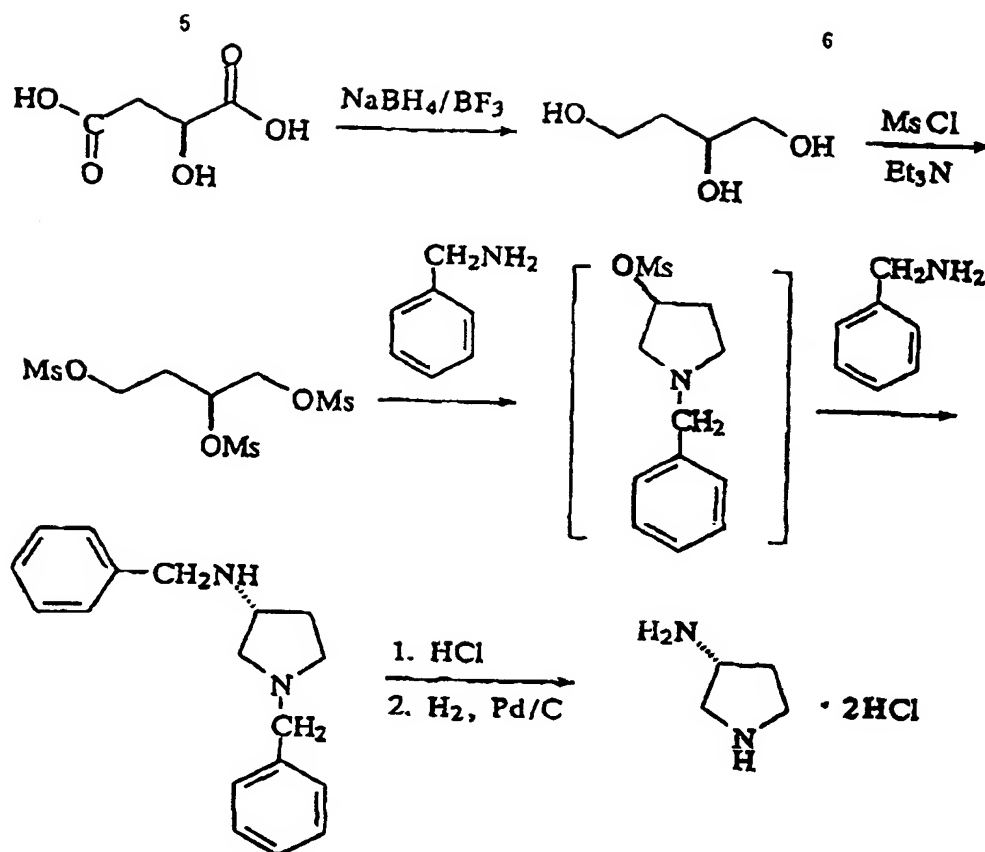
しかしながらこの報告の中では、(3S)-3-アセトアミドピロリジンについての物性の記載はなく、ただ(3S)-1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジンについてその比旋光度の記載があるのみである。

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する1H-3-アミノピロリジン化合物の製造法を開発し、その比旋光度の符号と立体配置との関係を明らかにし、光学純度の高い1H-3-アミノピロリジン化合物の収率の高い工業的製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、まず目的とする1H-3-アミノピロリジン化合物の立体配置と比旋光度の符号との関係を明らかにするため、出発物質として光学活性な1,2,4-三置換ブタンを用い、次のようにして立体配置の定まった3-アミノピロリジン合成した。即ち、立体配置の知られている天然のL-リンド酸から文献記載の方法によって(2S)-(-)-1,2,4-ブタントリオールを合成し、これを(2S)-(-)-1,2,4-トリス(メタンスルホノキシ)ブタン〔比旋光度 $\Delta[\alpha]^{20}_D -24.0^\circ$ (c1.10, CHCl₃)〕とした。これを更に本発明者等がラセミ体の場合に開発した方法(特開昭62-87565)により、ベンジルアミンと反応させて光学活性な(3R)-(-)-N,N'-ジベンジル-3-アミノピロリジン〔比旋光度 $\Delta[\alpha]^{20}_D -4.57^\circ$ (c10.0, EtOH)〕を得た。次に、この化合物の塩酸塩を水素還元して(3R)-(-)-3-アミノピロリジン・二塩酸塩〔比旋光度 $\Delta[\alpha]^{20}_D -1.12^\circ$ (c8.0, H₂O)〕を得た。この一連の反応によって、3-アミノピロリジン・二塩酸塩においてマイナスの符号を有するものが、3Rの立体配置を有すると確定した。上記の反応を式で示すと次の如くである。



この (2S) - (−) - 1,2,4-トリス (メタンスルホノキシ) ブタンとベンジルアミンとの反応においては、中間に立体配置を保持した (3S) - 1-ベンジル-3-メタンスルホノキシピロリジンが生成し、これが更にベンジルアミンと置換反応を行う際、古くからよく知られているように、立体配置の反転を伴い3R体が生成する (C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Second Edition, Cornell University Press, 1969, p. 519)。

以上の如く、立体配置の定まった光学活性な1,2,4-三置換ブタンから立体配置の定まった1H-3-アミノピロリジン化合物の製造が可能となったが、実用的な観点からは、この製造に用いられる出発物質の光学活性な1,2,4-三置換ブタンの大量製造法が未開発である。そこで、本発明者等は入手が容易で、光学的に不活性な1,2,4-三置換ブタンを用いて得られるラセミ体の3-アミノピロリジン化合物に注目し、その光学分割を行うことにより、光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する1H-3-アミノピロリジン化合物を製造する方法を検討した。

ここで用いられるラセミ体の3-アミノピロリジン化合物は、本発明者等の開発した方法により、一般式：

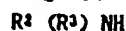


【式中、X、Y及びZはそれぞれハロゲン原子、又はOR基 (ここでRはアルカンスルホニル基あるいは芳香族ス

ルホニル基を) 表す] で表される1,2,4-三置換ブタンに一般式：



【式中、R¹はベンゼン環上に置換基を有してもよいベンジル基又はベンズヒドリル基を表す] で表される第一アミンを、次いでアンモニア又は一般式：



【式中、R²は水素原子、低級アルキル基、又はベンゼン環上に置換基を有してもよいベンジル基を、R³は水素原子又は低級アルキル基を表す] で表される第一あるいは第二アミンを逐次反応させて、容易に得ることができる (特開昭63-41452参照)。

本発明者等は、光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物の実用的な製造法を開発する手段として、ピロリジン環の窒素上に適切な保護基を置換基として持つ3-アミノピロリジン化合物の分割法を検討した。その結果、ベンゼン環上に置換基を有してもよいベンジル基又はベンズヒドリル基を保護基として有するラセミ体 (±) - 3-アミノピロリジン化合物の光学分割により収率良く光学純度の良い光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物を製造できることを見出し、次いでその光学純度を損なうことなく脱保護を行うことにより、光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物の実用的な合成に初めて成功し、本発明を完成させたものである。即ち、本発明によれば光学分割

30

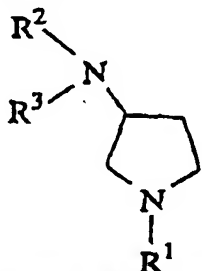
40

50

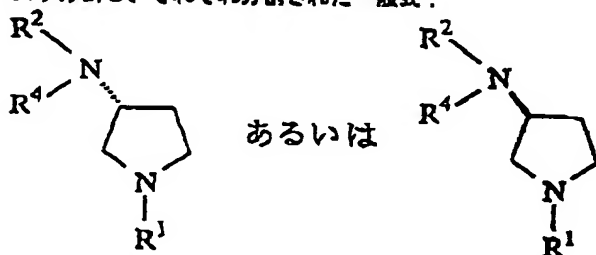
7

により得られた3R体あるいは3S体の3-アミノピロリジン化合物、あるいは3位のアミノ基を保護した3-アミノピロリジン化合物を接触水素還元することにより、1位の保護基を外して立体配置を保持した光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物およびそのプロトン酸塩に収率良く導くことができるのであって、その効果は実施例1~4に例示した如くである。

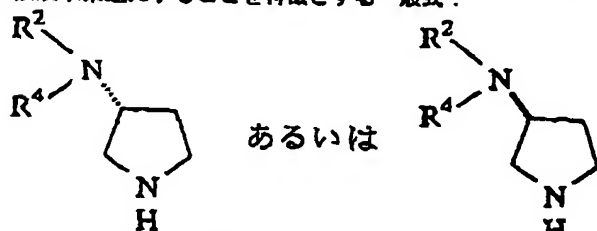
即ち本発明は、一般式



【式中、R¹はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基又はベンズヒドリル基を、R²は水素原子、低級アルキル基、又はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基を、R³は水素原子、又は低級アルキル基を表す】で表されるラセミ体(±)-3-アミノピロリジン化合物を、光学活性なカルボン酸を分割剤として用いて光学分割し、それぞれ分割された一般式：



【式中、R¹, R²は上記と同じに定義され、R⁴は水素原子、又は低級アルキル基、又はアミノ保護基を表す】で表される光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物あるいはそのプロトン酸塩を接触水素還元することの特徴とする一般式：



【式中、R³, R⁴は上記と同じに定義される】で表される3Rあるいは3Sの立体配置を有する光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物又はそのプロトン酸塩の製造法に係わるものである。

本発明の方法によって得られた3R体あるいは3S体の1H-3-アミノピロリジン化合物の比旋光度は、ラセミ体の1H-3-アミノピロリジン化合物そのものを光学分割

8

して低収率ながら得られる純粋な3R体あるいは3S体のものと一致した。

即ち、かかる本発明の方法によって、初めて光学的に純度の高い1H-3-アミノピロリジン化合物を容易に且つ高収率で製造することが可能になった。

尚、水素還元される光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物のうち、R⁴がアミノ保護基である化合物は、3位のアミノ基に水素原子を有する、一般式：



【式中、R¹, R²は上記と同じに定義される。】で表される光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物を、各種アミノ保護形成試剤と反応させて得ることができる。

又、本発明のプロトン酸塩としては塩酸、臭化水素酸及び酢酸等のプロトン酸の塩が挙げられる。

以下、本発明の方法を具体的に説明する。例えば、

(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンは、分割剤である光学活性なカルボン酸としてL-酒石酸、L-(+)-マンデル酸、L-(+)-ピログルタミン酸などを用いるとき光学分割され、特にL-酒石酸を用いるとき良好な結果が得られる。

本発明に於いては、光学活性なカルボン酸としてL-酒石酸の代わりにD-酒石酸も分割剤として好ましく用いることもできる。即ち同様な操作により、D-酒石酸と(-)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンとの1:1の塩が選択的に得られ、これをアルカリで処理するとき、光学純度のよい(-)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンが得られる。

ここで得られた(+)-あるいは(-)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンの立体配置は、それぞれの化合物あるいはそれらの塩酸塩を接触水素還元し、対応する光学活性な1H-3-アミノピロリジンあるいはその塩酸塩に導き、立体配置の定まった(3R)-あるいは(3S)-3-アミノピロリジン、あるいはその塩酸塩と比旋光度の符号を比較して確定した。

更に、上に述べた方法を組み合わせることにより、光学純度のよい3R体と3S体とを効率よく分割して得ることもできる。例えば、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンにL-酒石酸を加え、(3S)-(+)-ベンジル-3-アミノピロリジンとL-酒石酸との塩を分離して、常法により(3S)-(-)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンを得る。次に、母液をアルカリで処理し、得られた油状物にD-酒石酸を作用させると、(3

9

R) - (一) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジンと D-酒石酸との1:1の塩が得られ、これより高純度の (3R) - (一) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジンを得ることができる。

このように得られた3R体あるいは3S体の3-アミノピロリジン化合物に各種アミノ保護形成試剤を反応させると、立体配置を保持した3R体あるいは3S体の3位のアミノ基を保護した3-アミノピロリジン化合物を得ることができる。ここで、アミノ保護形成基の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、モノクロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、アセトアセチル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、プロピオニル基、3-フェニルプロピオニル基、ブチリル基、ベンゾイル基、p-アニソイル基の如きアシル基、エトキシカルボニル基、 β , β , β -トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基のごとき置換カルボニル基、ベンゼン環上に置換基を有してもよいベンジル基、トリチル基、ベンジルオキシメチル基の如き置換メチル基が挙げられる。

更にこれらの上記3R体あるいは3S体の3-アミノピロリジン化合物、あるいは3位のアミノ基を保護した3-アミノピロリジン化合物あるいはそれらのプロトン酸塩は、接触水素還元することにより立体配置を保持した光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物あるいはそのプロトン酸塩に収率よく導くことができる。還元反応は、本発明者らによる特許開示の方法 (特開昭63-41453) に従って行う事ができる。即ち、オートクレーブ中で例えばメタノール、イソプロピルアルコール、水などの溶媒を単独であるいは混合して用い、触媒として例えば5%pd-Cなどを目的物に対して1~20%程度用いて行うことができる。本反応は、40~150℃の温度で数kg~30kg/cm²程度の加圧下で進行し、通常2~12時間で完結する。触媒を濾別後、溶媒を留去し、蒸留又は再結晶することにより光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物あるいはそのプロトン酸塩を光学純度を損なうことなく、容易に得ることができる。

【発明の効果】

本発明の方法により、光学活性な3R、あるいは3Sの立体配置を有する1H-3-アミノピロリジン化合物及びそれらの誘導体、及びそれらのプロトン酸塩などを実用に供することが可能である。特に、3-アミノピロリジン化合物のプロトン酸塩を用いれば、穏和な条件で容易に光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物を得ることができる。これらの光学活性な化合物は農薬、医薬のような生理活性物質をつくるための合成原料或いは中間体として有用である。

【実施例】

以下本発明の製造方法の実施例を示すが、本発明の方法はこれらの実施例に限定されるものではない。

10

参考例1 [(±)-3-アミノピロリジンの製造]

(±)-3-アミノピロリジンは、1,2,4-三置換ブタンとベンジルアミンより生成したN,N'-ジベンジル-3-アミノピロリジンを水素還元することにより (特開昭62-87565)、また、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンは1,2,4-三置換ブタンを1当量のベンジルアミンと反応させた後、更にアンモニアと反応させる方法 (特開昭63-41452) によって合成した。

また、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンは、1-ベンジル-3-クロロピロリジンをファルイミドカリウムと反応させた後、ヒドラジン分解することにより [J. Med. Chem., 11, 1034 (1968)]、あるいは、1-ベンジル-3-ピロリドンオキシムを接触水素還元することにより (特開昭53-28161) 得ることができる。

また、最近、1-アルコキシカルボニル-3-ピロリドンオキシムを水素化ホウ素ナトリウム-塩化ニッケルで還元した後、加水分解する方法 (特開昭61-57552)、又は、1-アルコキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジンをメタンスルホニルクロリドと作用させた後、フタルイミドカリウムと反応させ、後に加水分解する方法 (特開昭61-57579)、或いは、1-アルコキシカルボニル-又は、1-ベンジル-3-ピロリジンカルボキサミドをホフマン分解し、更に加水分解することにより、(±)-3-アミノピロリジン、又は(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンをそれぞれ得る方法が報告されている (特開昭63-51370)。

参考例2 [(3R) - (+) - 1H-3-アミノピロリジン、(3S) - (-) - 1H-3-アミノピロリジン、(3S) - (+) - 1H-3-アミノピロリジン・二塩酸塩の製造]

L-酒石酸 (587g) の水 (900ml) 溶液に、氷冷しながら参考例1の方法で得られた (±)-3-アミノピロリジン (337g) のメタノール (900ml) 溶液を滴下した。その後室温にて1~3日静置し、析出した3-アミノピロリジンとL-酒石酸との塩を順次濾取し、次の3種の結晶を得た。

結晶 (1) : 65g、融点187.5~188.5℃、

比旋光度 Δ $[\alpha]_D^{20} +21.1^\circ$ (c10.0, H₂O)。

NMR (D₂O) : $\delta = 4.40$ (s, 4H), 3.73~4.27 (m, 1H),

3.03~3.70 (m, 4H), 1.67~2.73 (m, 2H)。

結晶 (2) : 269g、比旋光度 Δ $[\alpha]_D^{20} +26.1^\circ$ (c10.0, H₂O)。

結晶 (3) : 52g、比旋光度 Δ $[\alpha]_D^{20} +26.1^\circ$ (c10.0, H₂O)。

結晶 (1) を等量の水に加温溶解し、固形のカセイソーダ (50g) を加えた。上層に分離した油状物を分け、常圧で蒸留し、沸点158~159℃の (3S) - (-) - 1H-3-アミノピロリジン (4.45g) を得た。収率は2.6%にすぎなかった。

比旋光度 Δ $[\alpha]_D^{20} -10.5^\circ$ (c10.0, H₂O)。

50

11

NMR (CDCl₃) : δ = 3.30~3.70 (m, 1H) , 2.43~2.23 (m, 4H) , 1.13~2.26 (m, 2H) , 1.50 (s, 2H) .

IR (neat) : 3250, 1600, 870cm⁻¹ (—NH₂) .

これをエタノールに溶かし、塩化水素ガスを通じ、析出した固体を濾取し、エタノールより再結晶して (3S) — (+) — 1H—3—アミノピロリジン・二塩酸塩 (6.6 g) を得た。

比旋光度 Δ [α] ²⁰_D +1.17° (c10.0, H₂O) .

NMR (DMSO-d₆) : δ = 8.33~10.10 (s, broad, 5H) , 3.66~4.23 (m, 1H) , 2.93~3.66 (m, 4H) , 1.93~2.50 (m, 2 H) .

IR (KBr) : 3200~2800, 1590~1550cm⁻¹ (—NH₂) .

結晶 (2) (269g) を上記と同様に等量の水に溶かし、カセイソーダで処理し、得られた油層を常圧で蒸留し、3—アミノピロリジン (76g) を得た。

比旋光度 Δ [α] ²⁰_D -0.9° (c10.0, H₂O) .

結晶 (3) (52g) を上記と同様にカセイソーダ水で処理し、得られた油層を蒸留して3—アミノピロリジン (10g) を得た。これを再度L—酒石酸と処理し、比旋光度 Δ [α] ²⁰_D +27.4° (c10.0, H₂O) を示す塩を得た後、カセイソーダ水で上と同様に処理して (3R) — (+) — 1H—3—アミノピロリジン (0.68g) を得た。収率は0.4%にすぎなかった。

比旋光度 Δ [α] ²⁰_D +10.5° (c10.0, H₂O) .

NMR (CDCl₃) : δ = 3.30~3.70 (m, 1H) , 2.43~2.23 (m, 4H) , 1.13~2.26 (m, 2H) , 1.50 (s, 2H) .

IR (neat) : 3250, 1600, 870cm⁻¹ (—NH₂) .

実施例1 [(3S) — (-) — 1H—3—アミノピロリジン及び (3S) — (+) — 1H—3—アミノピロリジン・二塩酸塩の製造]

L—酒石酸 (300g) の水 (1 L) 溶液に、氷冷下、参考例1の方法で得られた (±) — 1—ベンジル—3—アミノピロリジン (352g) を加え、次いでメタノール (200ml) を加えて室温で攪拌した。析出した固体 (264g) を濾取し、50%メタノール水溶液、次いで水より二回再結晶し、(3S) — (+) — 1—ベンジル—3—アミノピロリジンとL—酒石酸との1:1の塩を三水和物 (179g) として得た。

比旋光度 Δ [α] ²⁰_D +20.58° (c3.0, H₂O) .

NMR (DMSO-d₆) : δ = 7.27 (s, 5H) , 4.03 (s, 2H) , 3.67 (s, 2H) , 3.40~3.87 (m, 1H) , 1.43~3.13 (m, 6H) .

元素分析: C₁₆ H₂₀ N₂O₆ として

計算値 (%) : C47.36, H7.42, N7.36

実測値 (%) : C47.66, H7.85, N7.29

この塩を水酸化ナトリウム (46g) の水 (200ml) 溶液と混ぜ、上層に遊離した油状物 (114g) を分取し、減圧蒸留して、沸点114~116°C/2mmHgの (3S) — (+) — 1—ベンジル—3—アミノピロリジン (78.1g) を得た。

比旋光度 Δ [α] ²⁰_D +10.10° (c5.0, H₂O) .

NMR (CDCl₃) : δ = 7.34 (s, 5H) , 3.63 (s, 2H) , 3.02~

12

3.77 (m, 1H) , 1.01~2.97 (m, 6H) , 1.37 (s, 2H) .

IR (neat) : 3350, 3250, 1600, 880cm⁻¹ .

元素分析: C₁₁ H₁₆ N₂ として

計算値 (%) : C74.96, H 9.15, N15.89

実測値 (%) : C74.98, H10.00, N15.46

この (3S) — (+) — 1—ベンジル—3—アミノピロリジン (78g) をメタノール (80ml) に溶かし、氷冷下、23%メタノール塩酸 (125g) を加えた。減圧下、溶媒を留去して得られた油状液体 (150g) をエタノールより結晶化させ、析出した固体を濾取し、(3S) — (+) — 1—ベンジル—3—アミノピロリジン・二塩酸塩の一次品 (93.4g) を得た。

比旋光度 Δ [α] ²⁰_D +3.63° (c5.0, H₂O) 、融点184~186°C。

また、一次品の母液を濃縮して、同様の操作により二次品 (10.0g) を得た。全収量103.4g。

オートクレーブ中で、この (3S) — (+) — 1—ベンジル—3—アミノピロリジン・二塩酸塩 (70g) をメタノール (400ml) と水 (100ml) の混合液に溶かし、5% Pd—C触媒 (3.5g) を加えて、温度40°C、水素圧5kg/cm²で2.5時間攪拌した。反応後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して (3S) — (+) — 1H—3—アミノピロリジン・二塩酸塩 (43.2g) を得た。比旋光度 Δ [α] ²⁰_D +1.10° (c10.0, H₂O) 。このもののNMR及びIRスペクトルは、参考例2で得られた (3S) — (+) — 1H—3—アミノピロリジン・二塩酸塩のものと一致した。

元素分析: C₈H₁₂Cl₂N₂ として

計算値 (%) : C30.20, H7.61, N17.61

実測値 (%) : C30.12, H7.85, N18.09

30 この二塩酸塩28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (150g) と混合し、析出した固体を濾別し、濾液を常圧で濃縮した。更に、濃縮液を窒素雰囲気下、常圧蒸留して沸点158°Cの (3S) — (-) — 1H—3—アミノピロリジン (16.7g) を得た。比旋光度 Δ [α] ²⁰_D -10.76° (c10, H₂O) .

このもののNMR及びIRスペクトルは、参考例2で得られた (3S) — (-) — 1H—3—アミノピロリジンのものと一致した。

実施例2 [(3R) — (+) — 1H—3—アミノピロリジン及び (3R) — (-) — 1H—3—アミノピロリジン・二塩酸塩の製造]

D—酒石酸 (197g) の水 (640ml) 溶液に参考例1の方法で得られた (±) — 1—ベンジル—3—アミノピロリジン (225g) とメタノール (128ml) を氷冷下加えて、室温で攪拌すると、固体が析出した。一夜静置した後、析出した固体 (228g) を濾取し、水より二回再結晶して、(3R) — (-) — 1—ベンジル—3—アミノピロリジン・D—酒石酸塩の三水和物 (97.9g) を得た。比旋光度 Δ [α] ²⁰_D -21.49° (c2.0, H₂O) .

融点79.5~86.5°C

13

NMR (DMSO- d_6) : δ = 7.27 (s, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.40~3.87 (m, 1H), 1.43~3.13 (m, 6H)。

元素分析: $C_{15}H_{20}N_2O_2$ として

計算値 (%) : C47.36, H7.42, N7.36

実測値 (%) : C47.34, H7.72, N7.27

この (3R) - (一) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジン・D-酒石酸塩の三水合物 (88.3g) を水酸化ナトリウム (18.4g) の水 (135ml) 溶液に加えて攪拌し、上層に遊離した油状物を分離した。これを減圧蒸留し、沸点 98.5°C/0.8mmHg の (3R) - (一) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジン (35.2g) を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -9.77^\circ$ (c5.0, H_2O)。

NMR ($CDCl_3$) : δ = 7.34 (s, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.02~3.77 (m, 1H), 1.01~2.97 (m, 6H), 1.37 (s, 2H)。

IR (neat) : 3350, 3250, 1600, 880 cm^{-1} 。

元素分析: $C_{11}H_{16}N_2$ として

計算値 (%) : C74.96, H9.15, N15.89

実測値 (%) : C73.80, H9.48, N15.10

オートクレーブ中で、この (3R) - (一) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジン (35.1g) をメタノール (175ml) に溶かし、5%Pd-C触媒 (1.8g) を加え、温度 100°C、水素圧 20kg/cm² で 5 時間攪拌した。反応後、触媒を濾別し、濾液を常圧で濃縮した。濃縮液を窒素雰囲気下で常圧蒸留して、沸点 159°C の (3R) - (十) - 1H-3-アミノピロリジン (13.0g) を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +10.5^\circ$ (c10.0, H_2O)。

このものの NMR 及び IR スペクトルは、参考例 2 で得られた (3R) - (十) - 1H-3-アミノピロリジンのものと一致した。

この (3R) - (十) - 1H-3-アミノピロリジン (6.67g) をメタノール (20ml) に溶かし、氷冷下、23%メタノール塩酸 (25g) を滴下した。反応液を -20°C で冷やし、析出した固体を濾取し、(3R) - (一) - 1H-3-アミノピロリジン・二塩酸塩 (7.30g) を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -1.10^\circ$ (c10.0, H_2O)。

元素分析: $C_{12}H_{18}Cl_2N_2$ として

計算値 (%) : C30.20, H7.61, N17.61

実測値 (%) : C30.00, H7.98, N18.07

実施例 3 [(3S) - (一) - 1H-3-アセトアミドピロリジン、及び (3R) - (十) - 1H-3-アセトアミドピロリジンの製造]

(3S) - (十) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジン (35.4g) をジクロロメタン (100ml) に溶かし、氷冷下、アセチルクロリド (21.1g) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した後、水酸化ナトリウム (10g) の水 (75ml) 溶液を加えて分液した。ジクロロメタン相をとり、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、濃縮し、残留分を減圧蒸留して、沸点 164~166°C/0.35mmHg の (3S) - (一) - 1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジン (29.1g) を得た。

14

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -25.78^\circ$ (c1.0, $CHCl_3$)。

NMR ($CDCl_3$) : δ = 7.73 (s, 5H), 6.00~6.57 (broad, 1H), 4.17~4.73 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.23~3.17 (m, 6H)。

IR (neat) : 3250, 3050, 1640, 1540 cm^{-1} 。

元素分析: $C_{13}H_{18}N_2O$ として

計算値 (%) : C71.53, H8.31, N12.83

実測値 (%) : C70.35, H8.89, N12.30

オートクレーブ中でこの (3S) - (一) - 1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジン (24.8g) をメタノール (400ml) に溶解させ、5%Pd-C触媒 (1.3g) を加えて、温度 75°C、水素圧 20kg/cm² で 3.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮し、濃縮液を減圧蒸留して、沸点 134~136°C/0.65mmHg の (3S) - (一) - 1H-3-アセトアミドピロリジン (12.7g) を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -48.92^\circ$ (c1.0, EtOH)。

NMR ($CDCl_3$) : δ = 6.80~7.53 (s, broad, 1H), 4.01~4.67 (m, 1H), 2.57~3.50 (m, 4H), 1.33~2.53 (m, 3H), 2.00 (s, 3H)。

IR (neat) : 3250, 3050, 1640, 1545 cm^{-1} 。

元素分析: $C_{12}H_{16}N_2O$ として

計算値 (%) : C56.23, H9.44, N21.85

実測値 (%) : C56.04, H9.74, N21.91

(3R) - (一) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジン (35.4g) を用い、3S 体の場合と同様の反応を行い、沸点 170~174°C/0.45mmHg の (3R) - (十) - 1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジン (32.2g) を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +26.14^\circ$ (c1.0, $CHCl_3$)。

このものの NMR 及び IR スペクトルは、対応する 3S 体のものと同一であった。

元素分析: $C_{13}H_{18}N_2O$ として

計算値 (%) : C71.53, H8.31, N12.83

実測値 (%) : C70.56, H8.67, N12.45

オートクレーブ中で、この (3R) - (十) - 1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジン (28.8g) を上記の 3S 体の場合と同様に水素還元して、沸点 122~124°C/0.45mmHg の (3R) - (十) - 1H-3-アセトアミドピロリジン (13.0g) を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +48.56^\circ$ (c1.0, EtOH)。

このものの NMR 及び IR スペクトルは、対応する 3S 体のものと同一であった。

元素分析: $C_{12}H_{16}N_2O$ として

計算値 (%) : C56.23, H9.44, N21.85

実測値 (%) : C55.93, H9.74, N21.55

実施例 4 [(3S) - (一) - 1H-3-(ϵ -ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン、(3R) - (十) - 1H-3-(ϵ -ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの製造]

(3S) - (十) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジン (70.6g) をトルエン (120ml) に溶かし、水酸化ナト

15

リウム (17.4g) の水 (300ml) 溶液を加えた。この混合液にジ-*t*-ブチルジカルボナート (Di-*Boc*) (92g) を50°Cでゆっくり滴下し、そのまま15分撹拌した。分液して有機相を取り、氷冷下撹拌し、析出した固体 (100g) を濾取した。これをヘキサンより再結晶し、(3S) - (-) - 1-ベンジル-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン (100.7g) を得た。融点77~78.5°C。

NMR (CDCl₃) : δ = 7.73 (s, 5H) , 4.37~5.17 (d, broad, 1H) , 3.80~4.50 (m, 1H) , 3.60 (s, 2H) , 1.50~3.00 (m, 6H) , 1.47 (s, 9H) 。

IR (KBr) : 3200, 1710, 1150cm⁻¹ 。

元素分析: C₁₆H₂₄N₂O₂ として

計算値 (%) : C69.53, H8.75, N10.13

実測値 (%) : C69.59, H9.30, N 9.56

オートクレーブ中でこの (3S) - (-) - 1-ベンジル-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン (98.0g) をメタノール (400ml) に溶かし、5%Pd-C 触媒 (4.9g) を加え、温度60~70°C、水素圧10kg/cm² で7時間撹拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧で濃縮した。濃縮液をイソプロピルエーテル (75ml) に溶かし、活性炭を加えて濾過した後、濾液を-20°Cにて一夜放置し、析出した固体 (18.1g) を濾取した。また、母液を減圧下濃縮し、濃縮液を減圧蒸留して、沸点109~111°C/2mmHgの無色粘稠な油状物 (34.1g) を得た。この油状物は室温で結晶化した。濾取した結晶とこの固体を合わせ、(3S) - (-) - 1H-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン (52.2g) を得た。融点70~74°C、沸点109~111°C/2mmHg。

16

比旋光度 $[\alpha]_{20}^{D} = -20.9^{\circ}$ (c1.0, EtOH) 。

NMR (CDCl₃) : δ = 5.20~5.60 (broad, 1H) , 3.87~4.33 (m, 1H) , 1.60~3.43 (m, 7H) , 1.37 (s, 9H) 。

IR (neat) : 3300, 1690, 1520, 1170cm⁻¹ 。

元素分析: C₉H₁₆N₂O₂ として

計算値 (%) : C58.04, H9.74, N15.04

実測値 (%) : C57.69, H9.96, N14.68

(3R) - (-) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジン (70.6g) を用いて、3S体の場合と同様の反応を行い、(3R) - (+) - 1-ベンジル-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン (95.1g) を得た。融点78~79.5°C。

このもののNMR及びIRスペクトルは、対応する3S体のものと同一であった。

元素分析: C₁₆H₂₄N₂O₂ として

計算値 (%) : C69.53, H8.75, N10.14

実測値 (%) : C69.61, H9.81, N10.18

オートクレーブ中で、この (3R) - (+) - 1-ベンジル-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン (92.7g) を3S体の場合と同様に水素還元し、(3R) - (+) - 1H-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン (50.6g) を得た。

融点48~50°C、沸点117~118°C/2mmHg。

比旋光度 $[\alpha]_{20}^{D} = +21.0^{\circ}$ (c1.0, EtOH) 。

このもののNMR及びIRスペクトルは、対応する3S体のものと同一であった。

元素分析: C₉H₁₆N₂O₂ として

計算値 (%) : C58.04, H 9.74, N15.04

実測値 (%) : C57.86, H10.36, N15.00

フロントページの続き

(56)参考文献 特開 昭63-41452 (J P, A)
特開 昭58-177976 (J P, A)
特公 昭59-4415 (J P, B 2)

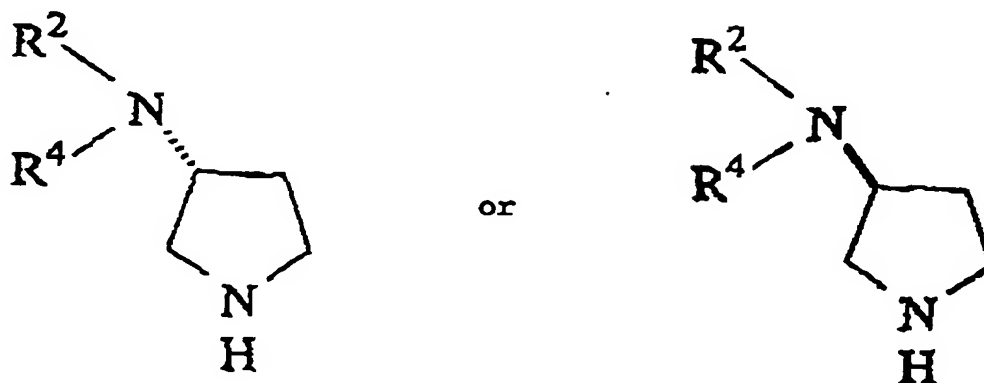
(58)調査した分野(Int. Cl. ⁶, DB名)
C07D 207/14
C07B 57/00
CA (STN)
CAOLD (STN)
REGISTRY (STN)

Japanese Patent No. 2995704

Claim 1

Claims

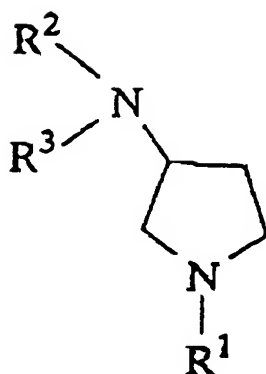
1. A method of producing an optically active 1H-3-aminopyrrolidine compound with 3R or 3S configuration represented by the general formula:



wherein R² represents a hydrogen atom, a lower alkyl group or a benzyl group optionally having a substituent on its benzene ring, and R⁴ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group or an amino-protecting group.

or a proton acid salt thereof, comprising:

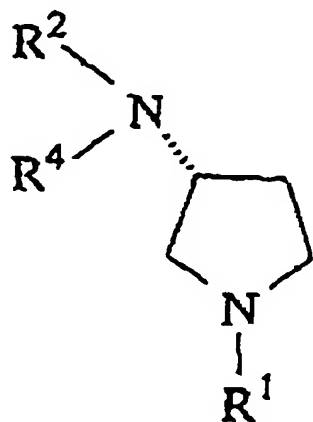
optically resolving racemic (±)-3-aminopyrrolidine compounds represented by the general formula:



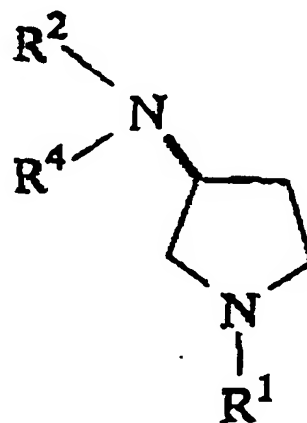
wherein R¹ represents a benzyl or benzhydryl group optionally having a substituent on its benzene ring, R² has the same meanings as defined above, and R³ is a hydrogen atom or a lower alkyl group, by using an optically active carboxylic acid as a resolving agent; and

performing catalytic hydrogen reduction of the each resolved optically active 3-aminopyrrolidine compound with 3R or 3S configuration represented by the general formula:

(1) or



or



wherein R^1 , R^2 and R^4 have the same meanings as defined above,
or catalytic hydrogen reduction of a proton acid salt
thereof.

Lines 21 to 37 in Column 9

The (3R)- or (3S)-3-aminopyrrolidine compound, the 3-aminopyrrolidine compound with a protected amino group at the 3-position or any proton acid salt thereof is then subjected to catalytic hydrogen reduction so that it can be turned into an optically active 1H-3-aminopyrrolidine compound or a proton acid salt thereof in high yield with the configuration unchanged. The reduction reaction may be performed according to the inventors' method disclosed in a patent application (Japanese Patent Application Laid-Open (JP-A) No. 63-41453). Specifically, the reduction reaction may be performed in an autoclave, for example, using such solvents as methanol, isopropyl alcohol and water independently or in any combination and using about 1 to 20% of a catalyst such as 5% Pd-C based on the amount of the subject material. This reaction is allowed to proceed under an increased pressure of several to about 30 kg/cm² at a temperature of 40 to 150°C and generally completed in 2 to

12 hours. After the catalyst is separated by filtration, the optically active 1H-3-aminopyrrolidine compound or the proton acid salt thereof can easily be obtained without loss of optical purity by removal of the solvent and distillation or recrystallization.

Line 45 in column 14 to line 28 in column 15

Example 4

[Preparation of (3S)-(-)-1H-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidine, (3R)-(+)-1H-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidone]

(3S)-(+)-1-benzyl-3-aminopyrrolidine (70.6 g) was dissolved in toluene (120 ml), and a solution of sodium hydroxide (17.4 g) in water (300 ml) was added thereto. Di-tert-butylidicarbonate (Di-Boc) (92 g) was slowly added dropwise to the mixture solution at 50°C and maintained under stirring for 15 minutes. The resulting mixture was subjected to liquid separation, and an organic phase was obtained and then stirred under ice cooling to give a solid precipitate (100 g), which was collected by filtration and recrystallized from hexane to yield (3S)-(-)-1-benzyl-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidine (100.7 g). The melting point of 77-78.5 degrees C.

NMR(CDCl₃): δ = 7.73 (s, 5H), 4.37-5.17 (d, broad, 1H), 3.80-4.50 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.50- 3.00 (m, 6H) and 1.47 (s, 9H).

IR(KBr): 3200, 1710, and 1150cm⁻¹.

Elemental analysis: as C₁₆H₂₄N₂O₂

Calculated-value (%): C 69.53, H8.75, N10.13

Actual measurement (%): C 69.59, H9.30, N 9.56

In an autoclave, this (3S) -(-)-1-benzyl-3-(t-butoxycarbonylamino) pyrrolidine (98.0g) was dissolved in methanol(400ml), and 5% Pd-C catalyst (4.9g) was added, and the contents were stirred at the temperature of 60-70 °C, and hydrogen pressure 10 kg/cm³ for 7 hours. The catalyst was separated by filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure.

The concentrated liquid was dissolved in isopropyl ether (75ml), an activated carbon was added and the mixture was filtered, and then, the filtration was left overnight at -20 degrees C. The precipitated solid(18.1g) was separated by filtration. Moreover, a mother liquor was condensed by the decompression, and the concentrated liquid was distilled under the reduced pressure, and oily matter (34.1g) with colorless and mucous was obtained. The boiling point of it was 109 to 111°C/2mmHg. This oily matter was crystallized at the room temperature. The crystal separated by filtration was added to this solid and (3S)-(-)-1H-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidine(52.2g) was obtained.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.